Akut Bakteriyel Menenjit Tanısında Zenginleştirme Kültürünün Önemi

Özay AKAN*, Murat HAYRAN, Güler KANRA***

* Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi
** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

ÖZET

Akut bakteriyel menenjitli (ABM) hastalarda etkenin belirlenmesi, hem uygun antibiyotik tedavisinin planlanması, hem de gerekli durumlarda çevredekilerin profilaksisi açısından önemlidir. İzolasyonda Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) örneklerinin agar plaklarına ek olarak, ülkemizde klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında çok fazla kullanılmayan zenginleştirici sıvı besiyerine ekilmesinin avantaj ve dezavantajlarını belirlemek amacıyla, Hacettepe Üniversitesi İhran Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne başvuran hastalardan alınan 338 BOS örneği sıvı ve katı besiyerlerine ekilerek incelenmiştir. Üremeler diğer rutin mikrobiyolojik parametreler ve hastanın klinik durumu ile birlikte değerlendirilmiş ve anlamlı olduğu belirlenen 40 üremenin 8 tanesinde sıvı ve katı besiyerleri arasında uyumsuzluk tespit edilmiştir. Dört adet *H. influenza* suşu sadece katı besiyerlerinde üretilmişken, 2 *S. pneumoniae* ve 2 alfa hemolitik streptokok ise sadece sıvı besiyerlerinde üretilebilmiştir. Sıvı besiyeri kullanımının laboratuvara getirdiği ek maliyet, ABM tedavisi için seçilen ampirik antibiyotiklerin maliyeti ile kıyaslandığında etken bakterinin antibiyogramının bilinmesi halinde menenjit tedavisinin çok daha ucuz olduğu gözlenmiştir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında BOS kültürü için kanlı ve çukulata agara ek olarak zenginleştirici sıvı besiyeri kullanımının uygun olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Bakteriyel Menenjit, Tanı, Zenginleştirici Besiyeri.

SUMMARY

The Importance of Broth Enrichment Cultures in the Diagnosis of Acute Bacterial Meningitis

Detection of bacteria that cause acute bacterial meningitis (ABM) is important both for the appropriate antibiotic therapy of the patients and prophylaxis if necessary. In order to examine the value of broth enrichment culture which is not commonly used in clinical microbiology laboratories in our country, we used thioglycollate medium in addition to chocolate and blood agar media for 338 Cerebrospinal-Fluid (CSF) specimens obtained from children admitted to Hacettepe University Ihsan Doğramacı Children's Hospital. Bacterial growth was evaluated together with other routine microbiologic parameters and clinical state of the patients. In eight of the 40 significant growths there were discreapancies between the liquid and solid media. Four *H. Influenzae* strains were detected by agar media, 2 *S. pneumoniae* and 2 alpha-hemolytic streptococci could only be detecter in the enrichment broth. When the additional cost of broth medium usage is compared with the cost of empiric antibiotics used in the therapy of ABM, it is observed that the

cost of antibiotic therapy is significantly low in if the antibiotics are prescribed according to the results of the antibiotic susceptibility tests. It is concluded that broth enrichment cultures should be used in clinical microbiology laboratories for cultivation of CSF specimens in addition to blood and chocolate agar media.

Key Words: Acute Bacterial Meningitis, Diagnosis, Enrichment Broth.

GİRİŞ

Akut bakteriyel menenjit (ABM), gerek mortalite riski gerekse sekelleri açısından çocukluk çağının önemli bir hastalığıdır (1). Uygun antibiyotik tedavisine bir an önce başlamak, hastanın izolasyonu, çevresinin profilaksisine karar verebilmek için etyolojik ajanın belirlenmesi çok önemlidir. Son yıllarda tanı yöntemlerindeki başdöndürücü gelişmelere rağmen Gram boyama ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü hala önemini korumakta ve ABM tanısında "altın standartlar" olarak kabul edilmektedir (2). BOS kültürü için klasik kitaplarda kanlı, çukulata agar besiyerleri ve zenginleştirici sıvı bir besiyeri kullanılması önerilmektedir (3,4). Oysa ülkemizdeki rutin laboratuvarların çoğunda kanlı ve çukulata agarlara ekim yapılmakta, zenginleştirici amaçlı sıvı besiyerleri kullanılmamaktadır.

Bu çalışma BOS örneklerinin agar plaklarına ek olarak zenginleştirici sıvı besiyerlerine ekilmesinin tanıda sağlayacağı avantaj ve dezavantajları belirlemek ve sıvı besiyerlerinin rutinde uygulanabilirliğini tartışabilmek amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Ocak 1994 – Mayıs 1995 dönemini kapsayan 17 aylık süre içerisinde Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne başvuran hastalardan alınan toplam 338 BOS örneği çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların doktorları ile temasa geçirilerek hasta ile ilgili bilgiler, lomber ponksiyon (LP) yapılma nedeni, ön tanıları not edilmiş, servise yatırılan hastalar izlenmiştir. Acil poliklinikte veya servislerde; önerilen sterilizasyon kurallarına uygun olarak yapılan LP sonucu alınan BOS örneklerinin, alındıktan sonra 30 dakika içerisinde gerekli incelemeleri yapılmıştır (3). Alınan tüm BOS örneklerinin Thoma lamında kantitatif ve differansiyel hücre sayımı yapılmış, ikinci bir BOS örneği ayrıca santrifüjlenerek %10 at kanı içeren GC agar ve %5 koyun kanlı agara ek olarak zenginleştirme amacıyla sıvı besiyerine birer damla ekilmiştir. Zenginleştirme amacıyla tüplerde 5-7 cc olacak şekilde bölünmüş indikatörsüz tiyoglikolatlı besiyeri kullanılmıştır. Santrifüjlenen örneklerden ek olarak Gram ve Wayson boyaları hazırlanarak incelenmiştir. Üstte kalan BOS örneklerinden lateks aglutinasyon yöntemi ile antijen tayini yapılmıştır. Ateşi olan hastalardan ayrıca kan kültürleri de alınmıştır. Agar plakları 37°C'de %5 CO_2'li inkübatörde 48-72 saat boyunca tutularak izlenmiş, sıvı besiyeri ise aynı ısıda, normal atmosferde 5 gün süreyle hergün kontrol etmek suretiyle incelenmiştir. Sıvı besiyerinde bulanıklık tespit edildiğinde, üremeler pasajlar yoluyla tespit edilmişlerdir. Elde edilen tüm bakteri üremeleri standart mikrobiyolojik yöntemlerle tiplendirilmiştir(4).

Sıvı besiyerindeki üremeler şu durumlarda kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

1- Altta immünsüpresyona yol açan bir durumu olmayan ya da şant, yabancı cisim gibi hazılayıcı bir faktörü bulunmayan hastalarda düşük virulanslı, sık rastlanan menenjit etkeni olarak sayılmayan ve/veya cilt flora elemanı olabilen mikroorganizmaların sadece sıvı besiyerinde üremesi,

2- Sıvı besiyerinde birden fazla bakteri üremesi ve özellikle bunlardan en az birinin cilt flora bakterileriyle uygun olması

3- BOS hücre sayısı, tipi, biyokimyası ile akut bakteriyel menenjit ile uyumlu olmayan hastalarda katı besiyerinde üreme yokken sıvı besiyerinde üreme olması.

MALİYET ANALİZİ

Harcanan besiyerlerinin maliyeti:

Kullanılan zenginleştirici besiyerinin maliyeti, hesabın yapıldığı Ekim 1995 tarihindeki kutu fiyatı (Difco) öğrenildikten sonra 10 ml'lik besiyeri için yapılan masraf hesaplanarak bulundu. Sıvı besiyerinde üreme tespit edildiğinde kanlı, çukulata ve EMB besiyerine pasajlar yapıldığı için, agar plaklarının ortalama 20 cc besiyeri aldığı düşünülerek her bir agar plağının masrafı yine besiyeri tozlarının aynı tarihteki kutu fiyatı öğrenilerek hesaplandı. Besiyerlerinin fiyatları Dolar üzerinden alındığı için 1 ABD Doları=ortalama 50.000 TL olarak düşünüldü ve Türk Lirasına çevrildi. Harcanan koyun ve at kanları üniversitemiz Deney Hayvanları Laboratuvarından ve Hıfzıssıhha Serum Enstitüsünden ücretsiz olarak karşılandığı için masrafa dahil edilmedi.

Personel giderleri:

Konu üzerinde çalışan ilgilenen mikrobiyoloji uzmanının ve mikrobiyoloji laboratuvarı teknisyeninin günde çalışmaya ayırdıkları 7 saatlik mesaileri için al-

dıkları aylık ücret gözönüne alınarak, her bir kontaminasyonda bakterilerin tiplendirilmesi amacıyla yapılan kanlı ve EMB pasajları, Gram boyama ve değerlendirme, gerekli durumlarda çeşitli tiplendirim yöntemlerinin kullanılması, işi biten besiyerlerinin yakılması, yıkanması ve tekrar sterilizasyonu gibi işler için kültür başına uzmanın ortalama 30 dakika, teknisyenin ise 2 saatini harcadığını düşünerek hesaplanmıştır. Bu hesaplama 16 ay süresince laboratuvarımıza 338 BOS kültürü geldiği ve ortalama her iş günü bir örnek çalışıldığı varsayılarak yapılmıştır. Buna göre maliyet hesabı Tablo 1'de gösterilmiştir. Aletlerin çalışma masrafı vb. harcamalar çalışmanın içerisine dahil edilmemiştir.

Antibiyotik tedavisi maliyeti:

Hastanemizde toplumdan kazanılmış ABM olgularında ampirik tedavide sorumlu konsültan hekimin inisiyatifine bağlı olarak, penisilin+kloramfenikol (P+C), sefotaksim (CTX) veya sulbaktam-ampisilin (SAM), 10 gün süreyle kullanılmaktadır (5,6). Antibiyogram sonuçlarının 2-3 günde çıktığı göz önüne alınırsa saptanmış olan etkene yönelik antibiyotik tedavisinin en az 7 gün süreyle verildiği dünüşülebilir. Antibiyotik tedavi masrafı, hastanemize ABM tanısıyla yatırılan hastalarda ampirik olarak başlanılan antibiyotiklerin incelenmesi sonucunda, %38'inin P+C, %36'sının SAM ve %26'sının CTX olduğu tespit edilmesine bağlı olarak hesaplanmıştır. P+C alan hastalarda yaş ortalaması 5, SAM alanlarda 7, CTX alanlarda ise 4'tür. Bu yaştaki kız ve erkek çocuklarının 50 persentile uyan ortalama kiloları baz alındığında, her antibiyotiğin mg/kg olarak kullanılacak dozu da işin içerisine katılarak Şekil 1'de belirtilen formülle bir atağın tedavi maliyeti ağırlıklı olarak hesaplanmıştır (7). Bununla karşılaştırmak üzere tüm hastaların penisilin verilerek yapılan tedavi masrafı da Şekil 2'de gösterilen formüle göre hesaplanmıştır. İlaç fiyatları Ekim 1995 tarihinde Ankara da herhangi bir eczaneden telefonla öğrenilmiştir. SAM (Duocid) 1 g flakon= 480.000 TL, CTX (Claforan) 1 g flakon= 300.000 Tl, Kristalize Penisilin 1MÜ= 45000, Kloramfenikol (Kemisetin) 1 g flakon= 100.000 TL olarak fiyatlandırılmıştır. Antibiyotiklerin günlük dozları kilogram başına kristalize penisilin için 250.000 Ü/kg, kloramfenikol için 100 mg/kg, CTX ve SAM için 200 mg/kg olarak hesaplanmıştır. Hesaplamalar ilaç fazlasının ziyan edilmediği göz önüne alınarak yapılmıştır. Tedaviye yanıt tüm gruplarda farksız kabul edilmiştir. Bu nedenle hastalara harcanan doktor, sağlık personeli vb. emeği dikkate alınmamıştır.

7 X [Yaşa karşı gelen ağırlık (kg) X doz (g/kg) X 1 g fiyatı X Antibiyotiğin kullanılma % si]
7 X (18.2 X 0.25 X 45.000 X 0.38) +
(18.2 X 0.1 X 100.000 X 0.38) +
(16.3 X 0.2 X 300.000 X 0.26) +
(22.3 X 0.2 X 480.000 X 0.36) = 6.704.971 = 134 $

Şekil 1. *Hastanemizde bir akut bakteriyel menenjit atağı için ağırlıklı olarak ampirik tedavi maliyetinin hesaplanması.*

Süre (gün) x hastaların yaş ortalamasına karşı gelen ortalama ağırlık (kg) x ilaç dozu (MÜ/kg) x 1MÜ ilacın fiyatı
7X20.1X0.25X45.000=1.582.875=32 $

Şekil 2. *Tüm hastalarda penisilin kullanımının sözkonusu olması halinde maliyet.*

Tablo 1. *Zenginleştirme Uygulanması Sonucunda Laboratuvarlara Yüklenilen Ek İzolasyon ve İdentifikasyon Maliyeti.*

Kanlı agar	(tane) 0.2 $	
EMB agar	(tane) 0.01 $	
Çukulata besiyeri (tane)	0.1 $	
Besiyeri maliyeti toplam	0.31 $	20.000 TL
Uzman ücreti (30 dakika)		100.000 TL
Teknisyen ücreti (2 saat)		100.000 TL
Kontaminasyon tespit edilen vakalarda yapılan bir kültürün maliyeti		220.000 TL
Çalışmamızdaki 23 adet kontaminasyon kültürünün ve üreme saptanan 4 örneğin kültürünün maliyeti (220.000X27)		6.000.000 TL
Tiyoglikolatlı besiyeri (tane)	0.03 $	
Tüm kültürlerde tiyoglikolatlı besiyerinin getirdiği ek maliyet (338X0.03=10$)		500.000 TL
Çalışmamızda kontaminasyon olan ve olmayan tüm örnekler için tiyoglikolatlı besiyerinin getirdiği ek mastar Toplam		6.500.000 TL

SONUÇLAR

Çalışmaya toplam 338 BOS örneği dahil edilmiştir. Bunların 61'inde (%18) ABM düşünüldü. 277 örnek ise normal ya da aseptik menenjit düşünülen hastalara aitti. ABM tanısı alan 61 örneğin 39'unda (%64) kültür, latex ya da boya yöntemlerinin en az bir tanesi ile etken mikroorganizma saptanabilmiş, 22 (%36) tanesinde ise etken belirlenememiştir. *N. Meningitidis*, gram negatif basiller, *Candida spp.,* grup B streptokok ve *S. aureus* izolasyonlarında sıvı besiyerindeki üremeler ile katı besiyerindeki üremeler arasında fark görülmemiştir. *H. influenzae* de ise üremeler sadece katı besiyerinde saptanmış, sıvı besiyerinde üreme olmamıştır. İki *S. pneumoniae* ve 2 alfa-hemolitik streptokok türü katı besiyerinde üremezken sıvı besiyerinde üreme saptanmıştır. Sıvı besiyerinde tespit edilen *S. pneumoniae*, aynı zamanda latex ve/veya boya yöntemleriyle de tespit edilebilmiştir. Mikrobiyolojik dökümantasyonu yapılmış olan 39 BOS örneğinde tespit edilen bakterilerin cinsleri ve bunların saptanmasında kullanılan yöntemler Tablo 2'de gösterilmiştir. 39 BOS örneğinin bir tanesi karışık üremedir. Alfa-hemolitik streptokok ve *Proteus mirabilis* 'ten oluşan karışık üreme daha sonradan beyin absesi tanısı alan bir çocuğa ait olup Gram boyama ve kan kültürleri ile de doğrulanmıştır.

Mikrobiyolojik dökümantasyonu yapılmış olan 39 BOS örneğinin 7 tanesinde sıvı ve katı besiyerinde üreme tespit edilmemiş, boya ve/veya latex pozitifliği ile tanıya gidilmiştir. Bu 7 mikroorganizmanın bir tanesi Grup B streptokok olup latex aglütinasyon ile tespit edilmiştir. Bir adet gram negatif basil boyamada saptanmış ve kan kültüründe nonfermenter gram negatif basil üreyerek teyid edilmiştir. Diğer 5 üremede pnömokok olup, 4'ü sadece boyama, bir tanesi de latex ve boyama yöntemleriyle belirlenmiştir. Sıvı ve katı besiyerlerindeki üremelerin kıyaslanması Tablo 3'te belirtilmiştir.

338 BOS örneğinin 23'ünde (%5.8) kontaminasyon tespit edilmiştir. Kontaminasyona yol açan bakteriler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Çalışmamızda tiyoglikolatlı besiyeri kullanımının üretilen etken ve kontaminant bakterilerin identifikasyonu dahil laboratuvar harcamalarına getirdiği ek maliyetin 6.500.000 TL olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, sıvı besiyeri kullanılarak üretilebilmiş olan 2 alfa hemolitik streptokok ve iki pnömokok

Tablo 2. *Etkeni Belirlenmiş Olan 39 BOS Örneğinde Tespit Edilen Bakterilerin Türleri ve Kullanılan Yöntemler.*

Mikroorganizma	Sayı	Agar (+)	Sıvı by (+)	Agar (-) Sıvı by (+)	Agar (-) Sıvı by (-) Boya latex (+)	Agar (-) latex/boya (-) Sadece sıvı by (+)
N. meningitidis	6	6	6	-	-	-
S. pneumoniae	10	3	5	2	5	-
H. influenzae	4	4	-	-	-	-
Gr (-) basil	12	11	11	-	1	-
Alfa hem. streptokok	4	2	4	2	-	2
Candida spp	2	2	2	-	-	-
Grup B streptokok	1	-	-	-	1	-
S. aureus	1	1	1	-	-	-
Toplam	40*	29	29	4	7	2

* Otuzdokuz örnekte 40 adet bakterinin saptanma nedeni bir örnekten elde edilen karışık (2 cins) üremedir.

Tablo 3. *Otuzdokuz BOS Örneğinde Tespit Edilen 40 Çeşit Bakterinin İki Ayrı Kültür Sistemi İle Saptanmasının dağılımı.*

		Sıvı kültür (+)		Sıvı kültür (-)
Agar plakları (+)	25	*N. meningitidis* (6) *S. pneumonia* (3) Gram (-) basil (11) Alfa hemolitik streptokok (2) *Candida spp* (2) *S. aureus* (1)	4	*H. influenzae* (4)
Agar plakları (-)	4	*S. pneumoniae* (2) Alfa hemolitik streptokok	7	

Tablo 4. *Kontaminasyona yol açan bakteriler.*

Bakteriler	Sayı
Staphylococcus spp.	5
Difteroidler	3
Aerob sporlu basil	4
Gram negatif basiller	1
Alfa hemolitik steptokok	3
Karışık üreme	7
Toplam	23

izolatının antibiyotik duyarlılığı çalışıldığında hepsinin penisiline duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Bu durumda antibiyotik duyarlılık sonuçları gözönüne alınarak yapılacak bir modifikasyonla antibiyotik harcamalarının SAM tedavisi alan hasatalarda ortalama 8 kat, sefotaksim kullanan hastalarda ise 5 kat azalması söz konusudur. Bu da besiyeri için yapılan harcamaların karşılığı olacaktır.

TARTIŞMA

Santral sinir sistemini tutan infeksiyon hastalıklarının tanısında alınan BOS örneklerinin değeri tartışılamayacak kadar çoktur. ABM tanısının konması ve etken mikroorganizmanın bir an önce saptanarak uygun antibiyotik tedavisine başlanması, hem hastanın yaşamının kurtarılması hem de oluşabilecek sekellerin önlenmesi açısından çok önemlidir (8). ABM tanısında menenjit patogenezinde rol oynayan bir takım mediatörlerin tespiti ve moleküler biyolojik yöntemlerin kullanılması denenmekte ise de, BOS örneğinden yapılan boya ve kültür halen tanıdaki üstünlüğünü korumaktadır (2,3). Bakteriyel antijen tespit yöntemleri de etken hakkında fikir verebilir ancak bu testler hem pahalı hem de özel ekipman gerektirdikleri için ülkemizde bir çok laboratuvarda kullanılmamaktadır, ayrıca duyarlılık ve özgüllükleri de tartışılmaktadır (2,9,10). Etkenin kültürde üretilmesi sadece bakterinin cinsinin belirlenmesini değil aynı zamanda antibiyotiklere duyarlılık durumunun tespit edilmesi ile tedavinin yönlendirilmesini sağladığı için bu iki yönteme üstündür. Bu durumda kültür yöntemlerinin optimal şartlara ayarlanması ABM tanısında ucuz ve etkin tanıya ulaşmayı kolaylaştıracaktır. Tanıda kanlı ve çukolata agarlara ek olarak kullanılan tiyoglikolatlı sıvı besiyeri, içerdiği Na glikolat nedeni ile oksidasyon redüksiyon potansiyelini düşürmekte anaerob ve nazlı üreyen bakteriler üretmekte, indikatör içermemesi de güç üreyen bakterilere karşı olası bir inhibitör etkiyi kaldırmaktadır (11). Bizim çalışmamızda sıvı besiyeri agar plaklarında üremeyen 4 adet bakteriyi (%6.6) üretmeyi başarmıştır. Bunlar iki *S. pneumoniae* ve iki alfa hemolitik streptokok izolatlarıdır. *S. pneumoniae* suşları aynı zamanda latex veya boya yöntemlerinden en az birinde tespit edilmişken alfa hemolotik streptokoklar sadece bu yöntemle ortaya konulabilmiştir. Sıvı besiyerinin üremesi bu durumda ABM tanısında bakterilerin tespit edilmesine %3.3 oranında bir katkısı olmuştur. Bu durum laboratuvar verilerinin epidemiyolojik yönden değerlendirilmesi söz konusu olduğunda daha doğru ve net verilere ulaşılması açısından önemlidir. Öte yandan bu besiyerinin kullanımında iki dezavantaj göze çarpmaktadır. Birincisi etken olmayan ve çok az sayıdaki kontaminant bakterilerin üremesine neden olması, dolayısıyle gerek kontaminant denilen bakterilerin pasajlarının yapılması gerekse ek idantifikasyon için malzeme ve işgücü sarfiyatını beraberinde getirmesidir. İkinci olarak da menenjit etkenleri arasında önemli ölçüde rastlanan ve bizim ülkemiz için de sorun olduğu belirlenmiş bir patojen olan *H. influenzae*, kullanılan sıvı besiyerinde uygun faktörler bulunmadığından üretilememektedir (4,12). *H. influenzae* nın üremesine uygun hale getirmek için bu besiyerine ek zenginleştirici faktörler katılabilir. Laboratuvara getirdiği ek maliyet ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklerle etkenin üretilip daha dar spektrumlu ve daha ucuz bir antibiyotik kullanılmasının getireceği kazanç kıyaslandığında, bir tek vaka için dahi olsa besiyerinin mali külfetinin karşılandığı gözlenmektedir.

Laboratuvarımızda zenginleştirme besiyerinin kullanılması gerektiğine karar verilmiştir. Her mikrobiyoloji laboratuvarının kendi çalışma protokollerini gözden geçirerek besiyeri seçimine karar vermesi ve BOS örneklerinin ekiminde, kanlı ve çukolata agar plaklarına ek olarak zenginleştirici sıvı besiyeri kullanımının protokollerine dahil etmesi uygun olacaktır kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Barrof LJ, Lee SI, Schiger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 1993;12:389-94.
2. Clinical Microbiology Reviews Laboratory Diagnosis of Bacterial Meningitis 1992;5:130-45.
3. Ray CG, Wasiliauskas BL, Zabransky R. Laboratory Diagnosis of Central Nervous System Infections. Cumitech 14. American Society for Microbiology Washington DC.
4. Koneman EW, Allen SD, Janda WM et al. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Fouth edition, JB Lippincott Company, 1992.
5. Feign RD, Mc Cracken GH, Klein JO. Diagnosis and management meningitis. Pediatr Infect Dis J 1992;11: 785-814.

6. Rodriguez WJ, Khan WN, Puig S. et al. Sulbactam/ampicillin vs chloramphenicol for the treatment of meningitis in infants and children. Rev Infect Dis 1986;8:620-9.
7. Berhman RE, Vaughan VC. Nelson Textbook of Pediatrics. Thirteen edition, WB Saunders Company, 1987.
8. Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. Pediatr Infect Dis J 1992;11:694-8.
9. Mirdho BR, Gupto U, Buhujudo RA. Latex agglutination tests: an adjunt to the laboratory diagnosis of pyogenic bacterial meningitis. Indian J pediatr 1991;58:521-4.
10. Maxon S, Lewno MJ, Schutze GE. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. J Pediatr 1994;125:235-8.
11. Dehydrated culture media and reagent for microbiology. Difco Manual. Tenth edition, Difco Laboratories, 1984.
12. Kanra G, Akan Ö, Eceviz Z, Ceyhan M, Seçmeer G. Bakteriyel menenjit olgularında H*aemophilus influenzae* nın yeri ve önemi. II. Antimikrobik Kemoterapi Günleri (Bildiri no:77) 2-4 Mayıs 1995, Belek-Antalya.

YAZIŞMA ADRESİ:

Uz. Dr. Özay AKAN

Uğur Mumcu Sok.53/7

06700 Büyükesat, ANKARA